

Folpet ou folpel(1)

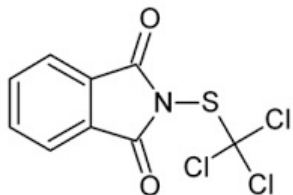
Fiche toxicologique n°281

Généralités

(1) Folpet est le nom ISO, utilisé dans ce document. Folpel est la dénomination officielle en France pour les produits phytopharmaceutiques.

Edition _____ 2011

Formule :



Substance(s)

| Formule Chimique | Détails |
|---|---|
| C ₉ H ₄ Cl ₃ NO ₂ S | Nom Folpet |
| | Numéro CAS 133-07-3 |
| | Numéro CE 205-088-6 |
| | Numéro index 613-045-00-1 |
| | Synonymes N-(trichlorométhylthio)phthalimide , 2- [(trichlorométhyl)thio]-1H- isoindole-1,3(2H)dione , Folpel |

Etiquette



Folpet

Attention

- H351 - Susceptible de provoquer le cancer
- H332 - Nocif par inhalation
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H400 - Très toxique pour les organismes aquatiques

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
205-088-6

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour la mention de danger H332, se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

[1, 2]

Le folpet est un fongicide appartenant à la famille des phthalimides.

Il est principalement utilisé dans des produits phytopharmaceutiques. Les spécialités commerciales phytopharmaceutiques, qui peuvent renfermer le folpet en association avec d'autres fongicides, se présentent généralement sous forme de poudres mouillables, de granulés dispersables ou de suspensions aqueuses.

On le retrouve également dans certains types de produits biocides tels que des produits de protection pour revêtements, peintures, matières plastiques, bâtiments [2].

Propriétés physiques

[1 à 4]

Le folpet se présente sous forme de cristaux blancs ou d'une poudre fine légèrement teintée. Il est pratiquement insoluble dans l'eau (0,8 mg/L à 20 °C). Il est soluble dans certains solvants organiques, par exemple à 25 °C : 34 g/L dans l'acétone, 26,3 g/L dans le toluène, 19 g/L dans l'acétonitrile, mais très peu soluble dans les hydrocarbures aliphatiques (0,45 g/L dans l'heptane).

En tant que substance active de produits phytopharmaceutiques, le folpet doit avoir une pureté d'au moins 94 % en poids et ne doit pas renfermer plus de 3,5 g/kg de perchlorométhylmercaptop et pas plus de 4 % de tétrachlorure de carbone (directive de la Commission n° 2007/5/CE, arrêté du 5 mars 2008 modifiant l'arrêté du 14 avril 1998 relatif aux produits phytopharmaceutiques).

| Nom Substance | Détails |
|---------------|---|
| Folpet | N° CAS 133-07-3 |
| | Etat Physique Solide |
| | Masse molaire 296,56 |
| | Point de fusion 179-180 °C (pureté 99,6 %) |
| | Point d'ébullition Se décompose à partir de 184 °C |
| | Pression de vapeur 21 µPa à 25 °C |
| | Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow) 3,017 (pureté 98,8 %) |

Propriétés chimiques

[1, 2]

Le folpet est stable en l'absence d'humidité. Il s'hydrolyse lentement à température ambiante, mais très rapidement à pH 9 et sous l'action de la chaleur.

La combustion du folpet dégage des fumées toxiques et corrosives renfermant notamment des oxydes d'azote, des oxydes de soufre et du chlorure d'hydrogène.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Aucune VLEP n'a été établie spécifiquement pour le folpet.

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

Le prélèvement et le dosage du folpet peuvent se faire selon des méthodes publiées pour la substance elle-même [1] ou pour les pesticides organochlorés sous forme vapeur dans l'air ambiant ou en conditions environnementales [1, 23], sous réserve de leur validation (en particulier pour le dispositif décrit en [23, 24] qui devra être complété d'un filtre pour pouvoir s'appliquer au prélèvement de la substance sous forme particulaire). Ces méthodes décrivent :

- un prélèvement par passage de l'air au travers d'un dispositif comprenant un filtre en cassette [1] associé à un tube contenant deux plages de gel de silice [1] ou un tampon de mousse polyuréthane (cartouche ou tube PUF) [23, 24] ;
- une désorption du filtre et/ou des supports adsorbants au solvant ;
- le dosage par chromatographie en phase liquide avec détection UV ou par chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture électronique.

Incendie - Explosion

[4, 5]

Le folpet est une substance difficilement inflammable. Toutefois, sous forme pulvérulente, il est susceptible de former des mélanges explosifs avec l'air.

Certaines formulations liquides renfermant des solvants inflammables peuvent présenter des risques d'incendie et d'explosion.

En cas d'incendie où est impliqué ce produit, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les mousses, les poudres chimiques et l'eau pulvérisée.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion du folpet (chlorure d'hydrogène, oxydes d'azote, oxydes de soufre, phosgène, notamment), les intervenants qualifiés seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection résistant au folpet et à ses produits de décomposition thermique.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[1, 6 à 8, 12, 13]

Absorbé par voies digestive et cutanée, le folpet est largement distribué dans l'organisme et métabolisé dans le tractus gastro-intestinal. Il est éliminé rapidement dans les urines et les fèces.

Chez l'animal

Absorption

Chez le rat, l'absorption orale après administration unique par gavage dans le cas d'une faible dose de folpet (10 mg/kg) est rapide et importante (> 80 %). Ce degré d'absorption est peu modifié en cas d'administration répétée (10 mg/kg pendant 14 jours).

Lors d'administration unique d'une forte dose (500 mg/kg), on observe une saturation de l'absorption orale (60 %).

L'absorption du folpet à travers la peau intacte, basée sur des études *in vivo* et *in vitro*, est estimée à 10 %.

Distribution

Chez le rat, deux heures après une administration orale de ¹⁴C folpet, (marquage sur la partie phthalimide), la distribution est large dans l'organisme, mais du fait de leur élimination rapide, la persistance de résidus dans les organes est négligeable.

Une administration répétée n'entraîne pas d'accumulation.

Métabolisme

Chez le rat, le métabolisme du folpet est très important. Deux heures après une administration orale, la molécule parent (folpet) n'est retrouvée dans aucun tissu.

Le folpet est métabolisé dans le tractus gastro-intestinal. Le clivage de la liaison azote-soufre, en présence de groupements thiols (des protéines ou du glutathion) ou par hydrolyse, conduit d'une part au métabolite phthalimide et d'autre part au groupement trichlorothiométhyl, qui va lui-même être métabolisé en thiophosgène.

Le phthalimide est ensuite métabolisé en acide phthalamique, qui lui-même peut être converti en acide phthalique.

Le thiophosgène est soit conjugué au glutathion et éliminé sous forme de thiazolidine, soit transformé en CO₂, HCl et H₂S.

Le thiophosgène est très réactif, il provoque une irritation des muqueuses et de la peau et est sensibilisant. Il est supposé être majoritairement responsable de la toxicité du folpet chez les mammifères.

Dans une étude *in vitro* sur sang humain total hépariné, la demi-vie du folpet est de 4,9 secondes. Le folpet est donc très rapidement dégradé dans le sang.

Excrétion

L'élimination est rapide.

La plus grande partie est éliminée en 24 heures dans les urines et les fèces sous forme de dérivés du phthalimide, de thiazolidine, d'acide disulphonique et pour une moindre part en CO₂ et H₂S.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[1, 6 à 8, 12, 13]

Le folpet est nocif par inhalation, sévèrement irritant pour les yeux et sensibilisant cutané.

Les DL50 par voies orale et cutanée du folpet chez le rat sont supérieures à 2 000 mg/kg (doses limites testées). Dans les deux cas, à cette dose, aucune mortalité ni effet délétère n'ont été observés.

La DL50 par voie cutanée chez le lapin est supérieure à 5 000 mg/kg. À cette dose, ni mortalité ni effet délétère systémique n'ont été observés. L'examen histologique a révélé des lésions cutanées uniquement chez les femelles. Le folpet est nocif par inhalation ; la CL50 pour une exposition oro-nasale de 4 heures est de 1,89 mg/L chez le rat. Les animaux ayant survécu à l'exposition ont présenté des symptômes de détresse respiratoire accompagnés d'une perte de poids.

Irritation

Le folpet provoque des lésions oculaires graves chez le lapin. Il n'est pas irritant pour la peau chez le lapin.

Sensibilisation cutanée

Le folpet est sensibilisant pour la peau chez le cobaye au cours d'un test de maximalisation de Magnusson et Kligman.

Toxicité subchronique, chronique

[6 à 8, 11, 12]

La toxicité du folpet lors d'expositions répétées par voie orale a été testée chez le rat, la souris et le chien. Les organes cibles sont l'œsophage, l'estomac et l'intestin grêle. Les symptômes et lésions observés résultent essentiellement du fort potentiel irritant du folpet sur les muqueuses.

De nombreuses études par administration orale, subchronique et chronique ont été réalisées chez les rongeurs et le chien.

Chez les rongeurs, l'exposition répétée entraîne une baisse du gain de poids. Chez le rat, lors d'administration orale *via* l'alimentation (doses testées de 190 à 5 000 ppm/j) aux plus fortes doses, l'examen histologique de l'œsophage et du pré-estomac révèle une hyperkératose, une acanthose et des ulcérations. Chez la souris, lors d'administration orale *via* l'alimentation (doses testées de 150 à 12 000 ppm/j), des lésions similaires à celles observées dans les études réalisées chez le rat sont mises en évidence ; il est de plus observé une hyperplasie de la muqueuse duodénale et jéjunale.

La dose sans effet toxique pour une exposition vie durant chez le rat est de 10 mg/kg pc/j (190 ppm).

La dose sans effet toxique pour une exposition vie durant chez la souris est de 20 mg/kg pc/j (150 ppm).

Chez le chien, l'exposition répétée pendant 1 an par voie orale (capsule de 10 à 1 300 mg/kg pc/j) met en évidence une baisse du gain de poids, une altération de l'état général, des vomissements, des diarrhées, une hypersalivation, une hypoprotéinémie et une baisse de cholestérol. À la plus forte dose, on note également une diminution du poids des testicules, accompagnée d'une dégénérescence testiculaire.

La dose sans effet toxique dans une étude d'un an chez le chien est de 10 mg/kg pc/j.

Une étude de toxicité de 28 jours par voie cutanée a été réalisée chez le rat (doses testées : 0, 1, 10 et 30 mg/kg pc/j). Dès la dose de 10 mg/kg pc/j, une irritation cutanée sévère est observée, notamment chez les mâles. Les autres symptômes et lésions constatés sont considérés comme secondaires à cette forte irritation.

La dose sans effet toxique fixée pour le rat mâle dans cette étude est de 1 mg/kg pc/j.

Effets ototoxiques

Effets génotoxiques

[6 à 8, 10 à 14]

De nombreux tests permettent de conclure que le folpet présente une activité génotoxique in vitro mais n'est pas génotoxique in vivo .

In vitro

Sur les bactéries (test d'Ames), le folpet présente une activité mutagène avec ou sans activation métabolique. Cette activité est moindre en présence d'activation métabolique (S9).

Sur cellules de mammifères, dans un test d'aberration chromosomique sur cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), le folpet est clastogène avec ou sans activation métabolique. Dans ce test, les concentrations nécessaires à induire une réponse significative sont dix fois plus importantes avec activation métabolique (S9) que sans. D'autres tests (mutation génique sur CHO et aberration chromosomique sur lymphocyte humain) n'ont pas permis de tirer de conclusions claires en raison d'une méthodologie non appropriée.

Le phtalimide, quant à lui, ne présente pas de potentiel génotoxique *in vitro*.

In vivo

Des résultats négatifs sont obtenus dans un test du micronoyau par gavage chez la souris et dans un test d'aberration chromosomique sur moelle osseuse par gavage chez le rat.

Les résultats d'un test de mutation sur cellules somatiques via l'alimentation chez la souris gestante (mouse spot test) sont négatifs ainsi que ceux d'un test de dominance létale par gavage chez le rat.

Ces différents tests permettent de conclure que le potentiel génotoxique du folpet observé *in vitro* ne s'exprime pas *in vivo*. En raison de la métabolisation rapide et complète du folpet, l'exposition interne à la molécule parent apparaît négligeable.

Par ailleurs, le potentiel génotoxique du folpet au site de premier contact a été investigué dans un test des comètes *in vivo*. Ce test réalisé chez la souris par gavage (doses testées 1 000 et 2 000 mg/kg) n'a pas révélé de dommages causés à l'ADN des cellules duodénales.

Effets cancérogènes

[6 à 8, 11, 12]

Des études de cancérogénèse ont été réalisées chez le rat et la souris. Le folpet n'est pas cancérogène chez le rat, mais provoque des adénocarcinomes chez la souris par un mécanisme non génotoxique avec un seuil clairement établi.

Les études long terme par voie orale *via* l'alimentation réalisées chez le rat n'ont pas montré de potentiel cancérogène même à forte dose (dose maximale testée : 250 mg/kg pc/j).

Chez la souris, le folpet administré *via* la voie orale *via* l'alimentation, provoque des tumeurs gastro-intestinales, essentiellement des adénocarcinomes duodénaux. Cet effet cancérogène est retrouvé chez le mâle et la femelle et sur deux souches différentes dès 143 mg/kg pc/j.

Sur la base du métabolisme du folpet et d'études mécanistiques réalisées avec du folpet ou avec un analogue structural (captan), un mécanisme d'action a été établi.

À fortes doses, la dégradation du folpet dans le duodénum génère du thiophosphogène irritant et cytotoxique sur les villosités duodénales, ce qui entraîne une réplication cellulaire, une prolifération régénérative qui conduit à son tour à une hyperplasie de la muqueuse, des adénomes et des carcinomes. Une étude comparative du métabolisme du folpet chez le rat et la souris a montré que la déplétion en glutathion suite à une administration de folpet à forte dose par voie orale est plus importante chez la souris que chez le rat. Le processus cancéreux observé chez la souris serait dû à une saturation de la capacité de détoxification *via* le glutathion chez cette espèce.

Il s'agit d'un mécanisme non génotoxique pour lequel un seuil a été établi.

La dose sans effet cancérogène chez la souris est de 20 mg/kg pc/j.

Effets sur la reproduction

[1, 6, 8, 10 à 14]

Le folpet ne provoque pas d'effet néfaste sur la reproduction ni sur le développement chez le rat. Des lésions testiculaires sont observées chez le chien à des doses élevées auxquelles la toxicité générale est importante. Chez le lapin, des retards d'ossification des fœtus sont observés à des doses faiblement maternotoxiques ; ces retards seraient consécutifs à une toxicité spécifique au niveau du tube digestif des mères.

Fertilité

Les effets associés à de fortes doses, lors de deux études sur deux générations chez le rat, sont une diminution du gain de poids associée à une baisse de la consommation alimentaire des parents ainsi qu'une baisse de poids des petits.

La dose sans effet toxique est de 14 mg/kg pc/j pour les parents et leur progéniture.

Les paramètres de fertilité et de reproduction n'ont pas été modifiés même aux plus fortes doses. La dose sans effet sur la reproduction est supérieure à 180 mg/kg pc/j.

Développement

Trois études de développement ont été réalisées chez le rat. Dans l'une d'elles, des effets fœtotoxiques (retards d'ossification consécutifs à un retard de développement) ont été observés en absence de toxicité maternelle (dose sans effet toxique fœtale inférieure à 150 mg/kg pc/j et dose sans effet toxique maternel de 150 mg/kg pc/j).

Ces effets fœtotoxiques n'ont pas été retrouvés dans les deux autres études pour lesquelles les doses sans effet toxique maternel sont respectivement de 10 et 100 mg/kg pc/j.

Dans une étude de développement chez le lapin, des effets fœtotoxiques (retards d'ossification consécutifs à un retard de développement) sont observés à des doses très faiblement toxiques pour les mères.

La dose sans effet toxique pour les mères et la dose sans effet fœtotoxique sont de 10 mg/kg pc/j.

Dans une seconde étude, une augmentation de l'incidence des hydrocéphalies est constatée à des doses toxiques pour les mères (60 mg/kg pc/j).

La dose sans effet toxique pour les mères et la dose sans effet fœtotoxique issues de cette seconde étude sont de 10 mg/kg pc/j et de 20 mg/kg pc/j respectivement.

Par ailleurs, le phthalimide (métabolite du folpet dépourvu du groupement trichlorothiométhyl) testé à des doses équivalentes en folpet ne provoque ni fœtotoxicité, ni maternotoxicité ; sa dose sans effet est 30 mg/kg pc/j (dose maximale testée).

Les retards de développement observés chez les lapereaux avec le folpet pourraient donc être secondaires à la toxicité liée au groupement trichlorothiométhyl au niveau du tube digestif des mères, ainsi qu'à la perturbation de la flore caecale des lapines qui modifierait la composition des nutriments disponibles, entraînant une malnutrition des fœtus.

Toxicité sur l'Homme

L'exposition aiguë aux préparations commerciales à base de folpet est responsable d'irritations cutanées, oculaires et muqueuses modérées. Des symptômes digestifs sont observés en cas d'ingestion massive. L'exposition répétée peut entraîner des sensibilisations cutanées et respiratoires ainsi que des réactions de photosensibilisation. Les réactions allergiques sont fréquentes et des allergies croisées sont décrites avec le captane, le captafol et les dithiocarbamates. Une étude a montré une augmentation du nombre de décès d'origine cardiovasculaire. Les données sont insuffisantes pour juger des effets cancérigènes chez l'homme. Aucune donnée sur les effets génotoxiques ou sur la reproduction n'est disponible pour le folpet.

En dehors des quelques rares données de surveillance médicale dans les sites de fabrication du folpet mentionnées dans le rapport scientifique de l'EFSA (Agence européenne de sécurité des aliments), il n'existe aucune donnée de la littérature relative à l'exposition au folpet « technique ». Les seules données publiées concernent les effets rapportés chez l'homme lors de l'exposition à des préparations commerciales qui renferment des co-formulants susceptibles de modifier le profil toxicologique de la substance active.

Toxicité aiguë

[15 à 17]

Le folpet sous la forme de préparations commerciales est irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses. De nombreux cas de dermites de contact irritatives sont rapportés dans la littérature. L'inhalation de brouillard lors de l'application de produits phytopharmaceutiques peut entraîner des phénomènes d'irritation respiratoire.

Parmi tous les cas collectés par le réseau de toxicovigilance Phyt'Attitude, les produits à base de folpet représentent la première cause de signalement d'effets adverses survenus chez les travailleurs agricoles. Il s'agit principalement de phénomènes irritatifs affectant la peau, les yeux et la sphère respiratoire : œdème de la face, rash cutané, phlyctènes, conjonctivite, rhinite, douleurs oro-pharyngées, toux, gêne respiratoire, voire bronchospasme.

Nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées peuvent survenir en cas d'ingestion massive.

Toxicité chronique

[16 à 21]

Lors d'expositions professionnelles répétées, le folpet peut induire des sensibilisations : eczéma, conjonctivites et rhinites allergiques, asthme sont décrits dans de nombreuses publications. Une équipe taiwanaise a testé 122 arboriculteurs avec des allergènes cutanés standards et plusieurs pesticides, 40 % des travailleurs réagissaient positivement aux pesticides ; ceux présentant une dermite de contact localisée à la paume des mains se révélaient être allergiques au folpet, captane et captafol (Le captafol n'est plus autorisé en Europe.) ; ces deux derniers sont des phthalimides de la même famille chimique, souvent retrouvés à l'origine d'allergies croisées avec le folpet. Ainsi, dans une série italienne de 200 sujets testés spécifiquement avec des pesticides et comprenant 50 agriculteurs, 24 sujets se révélaient allergiques au folpet, mais aussi au captane et au captafol. Une étude italienne portant sur 652 sujets a montré que les fongicides - et principalement les phthalimides - sont à l'origine de la quasi-totalité des réactions allergiques observées chez les travailleurs exposés ou ayant été exposés aux produits phytopharmaceutiques. En outre, les phthalimides pourraient entraîner des allergies croisées avec les fongicides de type dithiocarbamates. Une pigmentation cutanée siégeant aux zones de contact est souvent décrite chez les sujets exposés aux fongicides, principalement les phthalimides.

Une étude rétrospective de mortalité conduite chez 134 sujets ayant travaillé dans les usines de fabrication de folpet et ayant été potentiellement exposés pendant au moins trois mois a révélé, en comparaison à des sujets témoins, une augmentation apparente du nombre de décès d'origine cardiovasculaire ou dus à des causes sans relation avec l'activité professionnelle.

Les phthalimides peuvent induire également des réactions de photosensibilisation : dans une série américaine de 26 patients présentant une dermite de contact, testés avec une batterie de photoallergènes incluant extraits de plantes, parfums, écrans solaires et pesticides, 2 patients répondaient positivement en présence de folpet.

Effets génotoxiques

Pas de donnée.

Effets cancérigènes

[1]

Le folpet est classé cancérigène catégorie 2 par l'Union européenne (règlement CLP, 2009).

Au cours de l'étude de mortalité mentionnée plus haut, aucun cas de cancer duodénal n'a été observé. D'autres études n'ont pas montré que l'exposition au folpet pouvait constituer un facteur de risque de mortalité ou d'une pathologie spécifique.

Effets sur la reproduction

[22]

Aucune donnée n'est rapportée spécifiquement pour le folpet. En revanche, une association faible entre exposition au captane et avortements spontanés, prématurité et malformations congénitales a été mise en évidence dans une population de femmes travaillant en floriculture et chez les épouses de sujets travaillant eux-mêmes dans ce domaine.

Cohérence des réponses biologiques chez l'homme et l'animal

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 2^e trimestre 2011

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) **substance** folpet :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE du 31 décembre 2008)) introduit, dans l'Union européenne, le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du folpet harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE) figurent dans l'annexe VI du règlement. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié (1^{re} ATP : règlement (CE) n° 790/2009 du 10 août 2009)
 - Cancérogénicité, catégorie 2 ; H 351
 - Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4 (*) ; H 332
 - Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H 319
 - Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H 317
 - Dangers pour le milieu aquatique. Danger aigu catégorie 1 ; H 400.

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; La classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

- selon la directive 67/548/CEE (30^e ATP : directive 2008/58/CE du 21 août 2008)
 - Cancérogène catégorie 3 ; R 40
 - Nocif ; R 20
 - Irritant ; R 36
 - Sensibilisant ; R 43
 - Dangereux pour l'environnement ; R 50.

b) **mélanges** (préparations) contenant du folpet :

- Règlement (CE) n° 1272/2008

Des limites de concentrations spécifiques ont été établies pour le folpet.

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Interdiction / Limitations d'emploi

Produits phytopharmaceutiques

Ils sont soumis à autorisation de mise sur le marché (article L. 253-1 du Code rural).

Le folpet est actuellement inscrit sur la liste des matières actives autorisées dans des produits phytopharmaceutiques au niveau de l'Union européenne et au niveau français.

Pour plus d'information, consulter le ministère chargé de l'agriculture.

Produits biocides

Ils sont soumis à la réglementation biocides (articles L. 522-1 et suivants du Code de l'environnement). À terme, la totalité des produits biocides seront soumis à des autorisations de mise sur le marché.

Le folpet est une substance active identifiée à l'annexe I et notifiée à l'annexe II du règlement (CE) n° 1451/2007 pour différents types de produits biocides (TP).

L'utilisation du folpet dans le TP 21 (Produits antiallergie) est interdite dans l'Union européenne (UE) et en France depuis 2008.

L'utilisation du folpet dans le TP 6 (Produits de protection utilisés à l'intérieur des conteneurs) est interdite dans l'Union européenne depuis le 1^{er} mars 2010 (décision 2009/322/CE) et ces produits ne sont plus utilisés en France depuis le 1^{er} septembre 2010 (arrêté du 9 septembre 2009). L'utilisation du folpet dans le TP 10 (Protection des ouvrages de maçonnerie) est interdite dans l'Union européenne depuis le 9 février 2011 (décision 2010/72/CE) et ces produits ne seront plus utilisés en France à partir du 21 août 2011 (arrêté du 21 août 2010).

À la date de publication de cette fiche, le folpet peut être présent dans les TP 7 (Produits de protection pour les pellicules) et TP 9 (Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés) et l'utilisation de ces produits biocides est soumise aux obligations prévues pendant cette période transitoire.

Pour plus d'information, consulter le ministère chargé de l'environnement.

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le folpet dans des locaux frais, bien ventilés, à l'abri de l'humidité et à l'écart de toute source de chaleur.
- Conserver le folpet de préférence dans son emballage d'origine. Les récipients seront soigneusement fermés et correctement étiquetés. Reproduire l'étiquette en cas de fractionnement de l'emballage.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes seront prévus à proximité des locaux pour les interventions d'urgence.
- Conserver les spécialités phytopharmaceutiques et les produits biocides renfermant du folpet dans leur emballage d'origine. Les récipients seront soigneusement fermés et correctement étiquetés.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux locaux de stockage sont applicables aux ateliers où est manipulé le folpet. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par la substance, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- N'entreposer dans les locaux de travail que des quantités limitées ne dépassant pas celles nécessaires au travail à réaliser.
- Ne pas fumer, boire ou manger sur les lieux de travail.
- Empêcher la formation de poussières. Éviter l'inhalation de poussières ou d'aérosols. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des émissions à leur source ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire ; leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type P3. Pour des interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant autonome est nécessaire.
- Éviter tout contact avec le produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants et des lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après usage.
- Observer une hygiène corporelle et vestimentaire stricte : lavage soigneux des mains et du visage à l'eau et au savon après manipulation, passage à la douche et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de travail qui seront régulièrement lavés et entretenus.
- L'application des spécialités phytopharmaceutiques doit être faite en respectant scrupuleusement les consignes du fabricant. Lors de l'application de spécialités phytopharmaceutiques par pulvérisation, le port d'un équipement individuel approprié est nécessaire : combinaison de travail, gants, bottes, lunettes de sécurité à protections latérales, appareil de protection respiratoire adapté muni d'un filtre de type A2P3. Ne pas traiter par forte chaleur, contre le vent ou par vent violent [25].
- Les appareils servant à l'application du produit seront vidés et nettoyés sur les lieux de travail.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans les cuves contenant ou ayant contenu du folpet sans prendre les précautions d'usage [26].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le folpet.
- En cas de déversement accidentel, récupérer le produit, puis laver à grande eau la surface ayant été souillée.

- Conserver les déchets, y compris les emballages vides et les eaux de nettoyage du matériel, dans des récipients spécialement prévus à cet effet, convenablement étiquetés. Éliminer les déchets dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

- À l'embauchage, l'examen clinique recherchera plus particulièrement des atteintes dermatologiques ou muqueuses chroniques notamment de nature allergique.
- Lors d'examen ultérieurs on recherchera des signes d'intolérance locale (irritation de la peau ou des muqueuses) ou d'eczéma.
- Du fait de certains résultats sur le développement observés avec le captane, il convient de prévenir les femmes en âge de procréer et d'éviter aux femmes enceintes les expositions au folpet, fongicide de la même famille.
- En cas de projections cutanées ou oculaires, laver immédiatement à grande eau pendant 15 minutes. Retirer les vêtements souillés. Si des signes oculaires apparaissent, une consultation en milieu ophtalmologique peut s'avérer nécessaire.
- En cas d'inhalation massive, retirer la victime de la zone polluée.
- En cas d'ingestion, si le sujet est conscient, on pourra essayer de le faire vomir rapidement.
- Dans les deux cas précédents, placer la victime en position latérale de sécurité si elle est inconsciente ; même si son état est initialement satisfaisant, transférer en milieu hospitalier pour un bilan des lésions, une surveillance et un traitement symptomatique.

Bibliographie

- 1 | Folpet EFSA Scientific Report (2009) 297, 1-80. Conclusion on the peer review of folpet. EFSA, 200 (www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/297r.pdf).
- 2 | Folpet. In HSDB. NLM. 2002. (<http://www.toxnet.nlm.nih.gov/>).
- 3 | Folpet. Environmental health criteria. EHC 183. IPCS. WHO, 1993. (www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc183.htm).
- 4 | Folpet. Fiche IPCS. ICSC 0156, 1994 (www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html).
- 5 | Folpet. Health and Safety Guide. HSG n° 72. IPCS. WHO ; 1992. (www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg72_e.htm).
- 6 | Review report for the active substance Folpet. Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 29 September 2006 in view of the inclusion of Folpet in Annex I of Directive 91/414/EEC-Final- SANCO/10032/2006 - rev. 5, 11 July 2008 (ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/existactive/list_folp-et_rev5.pdf).
- 7 | Folpet. Draft Assessment Report, Volume I, Level 2, Overall conclusions. EFSA, June 2004.
- 8 | Folpet. Draft Assessment Report Volume 3, Annex B-6, Toxicology and metabolism. EFSA, June 2004.
- 9 | Folpet. Addendum to the Volume 3 of the Draft Assessment Report, Annex B-6, Mammalian toxicology. EFSA, March 2005.
- 10 | Folpet. Addendum to the Volume 3 of the Draft Assessment Report, Annex B-6, Position paper relating to non-setting of Acute Reference Dose (ARfD). EFSA, November 2007.
- 11 | Folpet. Integrated Risk Information System. US-EPA, 1993 (www.epa.gov/IRIS/subst/0242.htm).
- 12 | Folpet. Registration Eligibility Decision. US-EPA, 1999 (www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/0630red.pdf).
- 13 | Folpet. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide residues in food : 1995 Part II, toxicology. IPCS, 1995 (www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v95pr09.htm).
- 14 | Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide residues (JMPR). Pesticide residues in food Part II, toxicology evaluations. IPCS, 2004 (www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2004pr01.pdf).
- 15 | Poisindex (Micromedex) Denver, Colorado (2010).
- 16 | Mark KA, Brancaccio RR, Soter NA, Cohen DE - Allergic contact and photoallergic contact dermatitis to plant and pesticide allergens. *Arch Dermatol*. 1999 Jan ; 135(1) : 67-70.
- 17 | Données de toxicovigilance du réseau Phyt'Attitude de la MSA, bilan 2004-2005. (www.references-sante-securite.msa.fr).
- 18 | Guo YL, Wang BJ, Lee CC, Wang JD - Prevalence of dermatoses and skin sensitisation associated with use of pesticides in fruit farmers of southern Taiwan. *Occup Environ Med*. 1996 June ; 53(6) : 427-31.
- 19 | Lisi P, Caraffini S, Assalve D - Irritation and sensitization potential of pesticides. *Contact Dermatitis*. 1987 ; 17 (4) : 212-8.
- 20 | Lisi P, Caraffini S, Assalve D - A test series for pesticide dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1986 Nov ; 15(5) : 266-9.
- 21 | Peluso AM, Tardio M, Adamo F - Multiple sensitization due to bis-dithio- carbamate and thiophthalimide pesticides. *Contact Dermatitis*. 1991 ; 25 : 327.
- 22 | Restrepo M, Munoz N, Day N - Prevalence of adverse reproductive outcomes in a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scand J Work Environ Health*. 1990a ; 16 : 232-238.
- 23 | METHOD TO-10A. Determination Of Pesticides And Polychlorinated Biphenyls In Ambient Air Using Low Volume Polyurethane Foam (PUF) Sampling Followed By Gas Chromatographic/Multi-Detector Detection (GC/MD). January 1999 Compendium of Methods for Toxic Organic Air Pollutants (www.epa.gov/ttn/amtic/airtox.html).
- 24 | Compendium of Methods for the Determination of Pollutants in Indoor Air, Volume 2, Chapter IP-8, US EPA, 1990 (www.arb.ca.gov/research/apr/reports/13057b.pdf).
- 25 | Petit JM - L'applicateur de produits phytosanitaires. ED 867, 2^e éd. Paris : INRS ; 2009 : 20 p.
- 26 | Cuves et réservoirs. Recommandation CNAMTS R435. Paris : INRS ; 2008.